

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

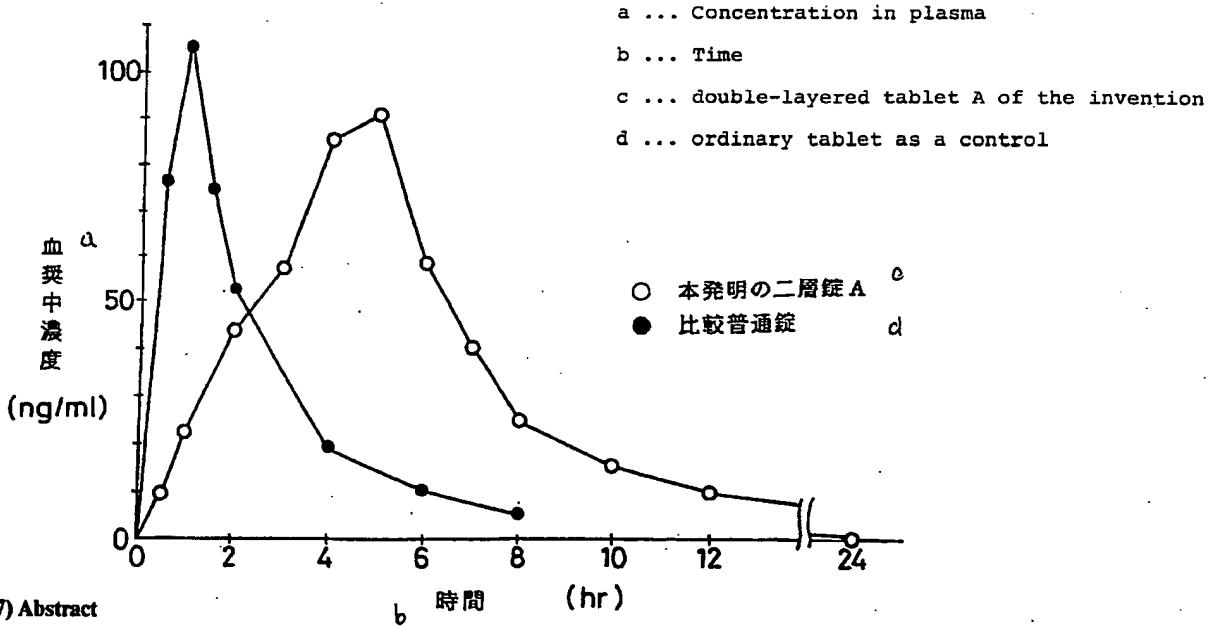


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5 A61K 9/28	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/05770
		(43) 国際公開日 1993年4月1日 (01.04.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01183		(81) 指定国 A T (欧洲特許), B E (欧洲特許), C A, C H (欧洲特許), D E (欧洲特許), D K (欧洲特許), E S (欧洲特許), F R (欧洲特許), G B (欧洲特許), G R (欧洲特許), I E (欧洲特許), I T (欧洲特許), J P, K R, L U (欧洲特許), M C (欧洲特許), N L (欧洲特許), S E (欧洲特許), U S .
(22) 国際出願日 1992年9月17日 (17.09.92)		添付公開書類 国際調査報告書
(30) 優先権データ 特願平3/270316 1991年9月20日 (20.09.91) J P		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)		
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 上田芳雄 (UEDA, Yoshiro) [JP/JP] 〒658 兵庫県神戸市東灘区御影中町1-3-5-204 Hyogo, (JP) 大西倫夫 (OHNISHI, Norio) [JP/JP] 〒616 京都府京都市右京区嵯峨天竜寺北造路町10 Kyoto, (JP) 安村 满 (YASUMURA, Mitsuru) [JP/JP] 〒662 兵庫県西宮市松園町5-37 Hyogo, (JP) 沖本和人 (OKIMOTO, Kazuto) [JP/JP] 〒631 奈良県奈良市学園大和町2-116-5-106 Nara, (JP) 北田幸二 (KITADA, Kouji) [JP/JP] 〒572 大阪府寝屋川市三井ヶ丘3-9-23 Osaka, (JP)		
(74) 代理人 植木久一 (UEKI, Kyuichi) 〒530 大阪府大阪市北区堂島2丁目3番7号 シンコービル407 植木特許事務所 Osaka, (JP)		

## (54) Title : LONG-ACTING PREPARATION

## (54) 発明の名称 持続性製剤



## (57) Abstract

A long-acting preparation having a remarkably excellent long-lasting efficacy in peroral absorption, comprising a double-layered tablet consisting of a rapidly soluble part containing a principal agent as the inner layer and a sustained-release part containing a principal agent as the outer layer.

(57) 要約

本発明の持続性製剤は、主薬含有速溶部によって内層を構成し、外層を主薬含有徐放部とした複層錠であるから、経口吸収における長時間持続性は極めて優れたものとなった。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	FI フィンランド	MR モーリタニア
AU オーストラリア	FR フランス	MW マラウイ
BB バルバードス	GA ガボン	NL オランダ
BE ベルギー	GB イギリス	NO ノルウェー
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	NZ ニュージーランド
BG ブルガリア	GR ギリシャ	PL ポーランド
BJ ベナン	HU ハンガリー	PT ポルトガル
BR ブラジル	IE アイルランド	RO ルーマニア
CA カナダ	IT イタリー	RU ロシア連邦
CF 中央アフリカ共和国	JP 日本	SD スーダン
CG コンゴー	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CH スイス	KR 大韓民国	SK スロヴァキア共和国
CI コート・ジボアール	LI リヒテンシュタイン	SN セネガル
CM カメルーン	LK スリランカ	SU ソヴィエト連邦
CS チェコスロバキア	LU ルクセンブルグ	TD ナイード
CZ チェコ共和国	MC モナコ	TG トーゴ
DE ドイツ	MG マダガスカル	UA ウクライナ
DK デンマーク	ML マリ	US 米国
ES スペイン	MN モンゴル	

## 明細書

1 発明の名称

持続性製剤

技術分野

5 本発明は、2層以上の多層構造からなる錠剤タイプの持続性製剤に関し、詳細には外層を徐放性としてそれ自身にタイム・ラグを持った持続性を持たせると共に、内層を速溶性としタイム・ラグを置いて溶出されてきた後においても引き続き治療上もしくは予防上有効な高い生体内濃度を与え続けることができる様な持続性製剤に関するものである。

10 背景技術

薬物の経口投与においては、消化管内に入った経口製剤からの主薬の放出状況を制御することが可能である。即ち適切な制御が行なわれるならば、服用間隔を長くとっても次回服用までの長時間に亘って治療上もしくは予防上有効な高い生体内濃度を保持することが可能となって服用回数の軽減を達成することができる。また生体内濃度が一時的に急上昇したときには毒性や副作用等の危険が増大する様な薬物にあっては、適切な放出制御を行うことによって薬物の生体内濃度を上記危険の生じない範囲であってしかも治療上もしくは予防上有効な生体内濃度に保つことが強く望まれる。

20 その為薬物の経口製剤については新しいDDS (Drug Delivery System) の観点から上記の様な放出制御が検討され、種々の持続性製剤が開発されている。従来提供されてきた持続性薬剤としては、例えば薬物を含む顆粒に水不溶性もしくは難溶

1 性の皮膜を施したものや、薬物を同じく水不溶性もしくは難  
溶性の連続マトリックス中に分散させた所謂マトリックス錠  
等が挙げられ、これらは薬物が皮膜やマトリックス中を拡散  
していくときの抵抗によって放出制御を行なうという考え方  
5 の下に種々の製剤設計がなされている。より詳細に言えば、  
これらの製剤における薬物放出の様式は、水の浸透に伴って  
生じる製剤内における薬物濃度勾配を駆動力とするものである  
（拡散律速）為、溶出後期になると濃度勾配の緩和や拡散  
距離の増大等に起因して溶出速度の減少が認められる。

10 持続性製剤としては上記の他腸溶性製剤があり、これは pH  
による溶解度の違いを利用して胃から腸管へ向かう過程で薬  
物を徐放させていくものである。しかしながら体内のある特  
定部に着目しても、pHは個人差、年令差、胃内食物の量、  
日内変動、精神状態による変動等を受け易いものである為、  
15 薬物の放出制御が非常に不確実なものにならざるを得ないと  
いう欠点がある。

本出願人においては、上記の様な従来技術の欠点に鑑み、  
薬物放出速度が一定（0次放出）に近く、また pH条件の変  
動や薬物崩壊試験時の攪拌強度の変化等による影響を受け難  
20 い製剤を開発すべくかねてより研究を行ってきた。その成果  
として、日本特許公開昭和61年第24516号や同62年第10012  
号等に記載されている様に、主薬を含有する崩壊性の顆粒お  
よびワックス類からなる持続性製剤を開発し開示している。  
この製剤は、特に主薬を含有する崩壊性の顆粒表面にワック  
25 ス類を施した後に打錠される錠剤を含むものであり、体液中

1 でワックス部分が徐々に溶解し、錠剤表面部の顆粒が体液に  
接觸して順次薬物を放出していくものであるが、顆粒に配合  
される崩壊剤の量とワックスの量を調節することによって徐  
放の程度を制御し得るという利点を有している。この様な錠  
5 剤を提供することによって、薬物の徐放制御が一層高精度に  
行なわれるに至ったが、一方では、徐放制御によって薬物の  
一部が遅れて放出されたとしても、当該放出部位が小腸下部  
の様に吸収効率の低い消化管部位であったりすると、薬物の  
吸収が不十分になって、せっかくの徐放化効果を十分に享受  
10 し得なくなるという問題が出てくる。薬物が難溶性医薬である  
場合にはこの問題が一層顕著なものとなってくる。

本発明はこの様な事情に着目してなされたものであって、  
主薬の放出に時間差を与えることによって薬物の徐放制御を行  
うと共に、遅れて放出されてくる薬物が小腸下部の様な吸  
15 収効率の低い部分に放出されたとしても、当該部位において  
十分吸収されて生体内濃度を治療上もしくは予防上必要な濃度  
に形成維持することができる様な錠剤の提供を目的とする  
ものである。

#### 発明の開示

20 上記目的を達成することのできた本発明の錠剤は、2層ま  
たは必要に応じてそれ以上の多層構成とすることが可能な複  
層構造を有し、内層については、主薬を含有する速溶部によって  
構成することとし、一方外層については、上記主薬と同一又  
は類似の主薬を含有する徐放部によって構成することを基本  
25 要旨とするものである。

1 図面の簡単な説明

第1図はin vitroの溶出試験結果を示すグラフである。

第2, 3図はin vitroの溶出試験において実験条件を種々変更したときの結果を示すグラフである。

5 第4図はin vivoの経口吸収性を示すグラフである。発明を実施する為の最良の形態

本発明錠剤の構成は前記の様に2層または2層以上とすることが可能な多層錠であるが、もっとも代表的なものは2層タイプである。従って以下の説明においては2層タイプの場合を中心に、即ち内層と外層からなる場合について説明するが、外層の更に外側へ着色層、糖衣層、或は保護層を設けたり、或は同じく外層の更に外側へ主薬を含み且つ優れた速溶性を有する速効層を設けたり、或は外層と内層の間に速溶部と徐放部の中間程度の溶解・放出性を有する主薬含有中間層を設けること等が排除される訳ではない。従って本明細書で用いる「内層」および「外層」の用語は、前記した速溶部と徐放部の位置関係のみに基づいて用いられるものであり、絶対的意味を有する訳ではない。尚本発明錠剤の各層に含有される主薬は全てが同一化合物である場合の他、同一薬物を持つ他の化合物である場合、並びに類似薬効を持つ他の化合物である場合を包含するが、以下同一薬効同一化合物である場合を代表的に取り上げて説明する。

尚上記説明における同一化合物とは、該化合物が酸又は塩基であるときに、種々の塩基又は酸と塩を形成している場合を包含するものとし、塩形成の為の塩基や酸が異なっていて

1 も同一化合物と考えるべきである。

従って本発明錠剤の基本的構成は、主薬含有速溶部を錠剤中心側に配し、主薬含有徐放部を錠剤外周側に配した点に存在し、本発明錠剤が経口的に消化管内に投与された後は、  
5 まず外周側の主薬含有徐放部が体液によって徐々に崩壊しつつ消化管内を順次下降し、相当の時間が経過した後に主薬含有速溶部の一部が体液と接触しはじめ、当該接触部から速溶部の崩壊が速やかに開始される。ここで服用後の時間経過を服用初期、中期、後期に分けて説明することとすると、服用初期から中期にかけては徐放部から徐々に崩壊放出されてくる主薬が、消化管通過経路に沿いつつ徐々に吸収されて持続的な体液濃度を維持する方向に作用することが期待され、更に後期に至って例えば小腸の中部乃至下部に到達した錠剤中の速溶部から崩壊放出されてくる主薬は、当該消化管部位から  
10 速やかに吸収され、体液濃度を引き続き高レベルに維持する方向に作用することが期待される。

本発明錠剤の内層側構成体である主薬含有速溶部は、体液と接したときに主薬を速やかに体液中へ放出することが期待される部分であって、主薬を速溶させるための製剤学的構成については、従来から採用されている技術を利用することができる。例えば主薬を崩壊剤、賦形剤、並びに当分野で一般に用いられている各種添加剤等と混合練和して顆粒とし、次いでこれを内層錠とするために打錠する方法等が例示される。ここで上記崩壊剤としては、例えば各種デンプン類（例えば  
20 トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン、  
25

1         $\alpha$ -デンプン、カルボキシメチルデンプン等)、ゴム類(例  
えればアラビアゴム等)、セルロース誘導体(例えはカルボキ  
シメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロー  
スナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架  
5        橋カルボキシメチルセルロースナトリウム等)、各種イオン  
交換樹脂(例えはカリウムポリメタクリラート等)等が例示  
される。また賦形剤としては、例えは乳糖、白糖、マンニッ  
ト等が例示される。例示された様な崩壊剤や賦形剤は主薬の  
性質や目的とする持続時間等を考慮して適宜選択され、必要  
10      に応じて2種以上を併用することも許容される。

主薬が水に対して不溶性もしくは極めて難溶性で消化管から  
の吸収が不十分であると考えられる場合は、上記顆粒の形  
成に当たって天然もしくは合成の水溶性高分子物質を併用す  
ることが推奨される。これらの水溶性高分子物質の添加につ  
いては、主薬、崩壊剤、賦形剤等と共にいっせいに、もしく  
は任意の順序で順次添加して混合練和し顆粒を形成する様に  
しても良いが、必要であれば予め主薬を水溶性高分子物質中  
に分散させて乾燥し一旦固体分散体等の易溶性剤形に導き、  
その後前記崩壊剤や賦形剤(必要であれば更に水溶性高分子  
20      物質)等と混合練和して顆粒を製造することが推奨される場  
合もある。上記した水溶性高分子物質としては、まず天然の  
ものとしては例えはセルロース誘導体(例えはヒドロキシプロ  
ピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロ  
ピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等)、或は  
25      多糖類(例えはプルラン、デキストラン等)、合成のものと

1 しては例えばポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリ  
ドン、ポリエチレンオキシド等を例示することができる。こ  
れらは主薬の難溶性の程度に応じて適宜選択され、必要に応  
じて2種以上を併用することもできる。

5 顆粒製造時に使用される崩壊剂量は、特に限定されないが、  
崩壊剤の種類や主薬の性質、更には目的とする速溶性等を考  
慮して適宜定めれば良く、通常は顆粒成分全量に対して10~75  
重量%、好ましくは40~60重量%の範囲内から選択する。また  
10 水溶性高分子化合物の使用量も特に限定されず主薬の水難溶  
性の程度、水溶性高分子物質の種類等を考慮して適宜定めれ  
ば良く、通常は顆粒成分全量に対して2.5~60重量%、好まし  
くは5~40重量%の範囲内から選択する。

15 こうして形成された速溶性の顆粒は常法に従ってステアリン  
酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コーン  
スター等の滑沢剤を用いて打錠することにより本発明の  
速溶性内層部が形成される。

20 次に本発明錠剤の外層側構成体である主薬含有徐放部は、  
体液と接したときに主薬を徐々に体液中へ放出することが期  
待される部分であって、主薬を徐放させるための製剤学的構  
成については、従来から採用されている汎用の徐放化技術を  
利用することができる。例えば前記の様に内層側用として作  
製した顆粒をワックス処理に付してワックス被覆された外層  
側構成体を作成し、これを前記打錠済の速溶性内層部の外周  
25 を被覆する様にプレスコートすれば本発明錠剤を得ることができる。ここで用いられるワックスは水に不溶性もしくは難

1 溶性のものであり、例えば各種ロウ（例えばカルナウバロウ等）、各種硬化油（例えば大豆硬化油、ヒマシ硬化油等）、パラフィン類等が用いられ、これらは単独で用いてもよく、或は2種以上を併用しても良い。

5 ワックス処理の方法は特に限定されないが、例えば上記ワックスの融液中に前記顆粒を加えて練合し、乾燥・整粒することによって徐放性顆粒が得られる。ワックスの使用量は特に限定されず、用いるワックスや主薬の性質および目的とする持続時間等によって適宜定めれば良いが通常は外層側構成体である主薬含有徐放部の全重量に対して10～70重量%、好ましくは20～60重量%の範囲内から選択する。

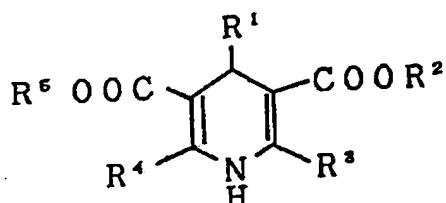
10 上記説明では、内層側構成体として作製した顆粒をワックス処理に付すことによって外層側構成体を製造すると述べた。この様な方法で製造された外層側構成体はワックス処理の部分を除いた顆粒構成が内層側のそれと全く同一になる。本発明はこの様な場合も技術的範囲に包含するが、内層側と外層側の顆粒構成を夫々の特性に合わせて別処方とすることも当然に本発明に包含される。例えば崩壊剤については内層側が速溶性を要件としていることに鑑み、外層側顆粒よりも多く配合することが推奨される場合がある。但し内層側の崩壊剤含有量が多くなると、内層が大きくなり錠剤全体が大きくなって、錠剤の服用が困難になることが恐れられる。そこで錠剤全体の大きさをある程度以下の大きさにまとめるとの必要から、内層側顆粒を可及的コンパクトに成形することが要求される場合が生じ、この様なときは内層側処方における添加剤、例

1 えは水溶性高分子物質量を外層側顆粒のそれよりも、必要且  
つ可能な限度で少なくすることができ、例えば、外層側にお  
ける水溶性高分子物質量を100重量部としたとき内層側における  
5 水溶性高分子物質を15~40重量%、好ましくは25~35重量%  
とすることが推奨される。或は錠剤製造における汎用添加剤  
である乳剤等の賦形剤を内層側処方から減少または削除する  
様な工夫を行なうことも有意義である。

10 ワックス処理を行なうに当たっては、ワックスによる徐放  
性を更に微細に制御する目的で、或はワックスの崩壊性を安  
定した速度で進行させる目的で、他の成分を併用する場合が  
ある。そのような第3成分としては例えばエチルセルロース  
15 が例示される。エチルセルロースはエチル基の置換度によっ  
てその化学的性質（例えば水溶性や粘度）が変化するので、  
添加目的に合わせて最適の置換度のものを選択することが推  
奨される。一般には粘度を指標とし、7~10 cps の範囲の粘  
度を有するものを選択して使用するのが望ましい。またエチ  
10 ジルセルロースの配合量はその粘度や配合目的、或はワックス  
の種類を考慮して定めるが、通常はワックスの使用量に対して  
0.75~2.5 (重量比)、好ましくは0.8~1.5 (重量比) の範  
囲から選択される。尚エチルセルロースの使用に当たっては、  
後述の実施例に示す様に、ワックス処理前の主薬含有顆粒（外  
層用固体分散体）とエチルセルロースを十分に混合させた状  
態でワックス処理させる方法が推奨されるが、上記以外に、  
20 エチルセルロースとワックスを十分に混合融解させた状態で  
主薬含有顆粒に被覆させたり、使用予定量のワックス及びエ

1 チルセルロースを夫々二分して前記の各方法を組合わせて行  
う方法などが自由に採用される。こうして形成された外層部  
顆粒を用いて前記内層部錠の外周にプレスコートすれば本發  
明の持続性製剤が得られる。

5 本發明の持続性製剤を製造するのに適した主薬は、経口投  
与に好適と考えられる薬物、または持続性さえ實現されるな  
らば経口剤とすることが期待される様な薬物が全てその対象  
となる。従って循環器系薬剤、消化管系薬剤、呼吸器系薬剤、  
中枢神経系薬剤、自律神経系薬剤、ホルモン剤、抗生物質、  
10 その他各種化学療法剤等が広く本發明の適用対象となる。中  
でも循環器系薬剤は例えば起床時に多いとされる心臓発作を  
予防するという観点から持続性薬剤の開発が強く望まれてお  
り、本發明の適用は特に有意義である。この様な循環器系薬  
剤は特に限定されないが、代表的なものとしては例えば下記  
15 の一般式で示されるようなジヒドロピリジン化合物が示され  
る。



20

[式中、 $\text{R}^1$ はハロゲン、ニトロ及びトリハロ（低級）アルキ  
ルによって置換されていてもよいフェニル基、 $\text{R}^2$ は低級アル  
キル基または低級アルコキシ（低級）アルキル基、 $\text{R}^3$ はシア  
25

1 ノ基、低級アルキル基またはアミノ（低級）アルコキシ（低級）アルキル基、R<sup>4</sup>は低級アルキル基、R<sup>5</sup>は低級アルキル基、  
N-低級アルキル-N-アル（低級）アルキルアミノ（低級）  
アルキル基または低級アルコキシ（低級）アルキル基を意味  
5 する】

R<sup>1</sup>の好適な例としては2-クロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、  
トリフルオロメチルフェニル等が挙げられる。  
10 R<sup>2</sup>の好適な例としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロポキシエチル等が挙げられる。

R<sup>3</sup>の好適な例としてはメチル、2-アミノエトキシメチル等が挙げられる。

R<sup>4</sup>の好適な例としてはメチル等が挙げられる。  
15 R<sup>5</sup>の好適な例としてはメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、2-プロポキシエチル、2-(N-メチル-N-ベンジルアミノ)エチル等が挙げられる。

上記一般式で示されるジヒドロピリジン化合物の好適な例としては、例えばニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、アムロジピン、フェロジピン、ニルジピンまたはニルバジピンが挙げられ、それらの中でも最も好ましいものは、ニルバジピンである。

また上記一般式で示される化合物以外にマニジピン、ベニジピン、ダロジピン、イスラジピン等のジヒドロピリジン化合物もまた、本発明の好ましい主薬として例示することができる。

1 ニルバジピンを主薬として含有する持続性薬剤の処方例および製造例を示す。

処方A

内層錠（固体分散体処方）

5	ニルバジピン	4mg
	HPMC 2910	12mg
(ヒドロキシルプロピルメチルセルロース)		
	L-HPC	33.8mg
(低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)		
10	ステアリン酸マグネシウム	0.2mg
	(小計) 50mg	

外層

	ニルバジピン	8mg
	HPMC 2910	40mg
15	L-HPC	45mg
	乳糖	57mg
	大豆硬化油	150mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
	(小計) 300.6mg	
20	(合計) 350.6mg	

処方B

内層錠（固体分散体処方）

	ニルバジピン	4mg
	HPMC 2910	12mg
25	L-HPC	33.8mg

1	ステアリン酸マグネシウム	0.2mg
	(小計)	50mg
<b>外層</b>		
	ニルバジピン	8mg
5	H P M C 2910	40mg
	L - H P C	45mg
	乳糖	57mg
	大豆硬化油	78mg
	エチルセルロース	82mg
10	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
	(小計)	310.6mg
	(合計)	360.6mg

処方C

## 内層錠（固体分散体処方）

15	ニルバジピン	4mg
	H P M C 2910	12mg
	L - H P C	19mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.14mg
	(小計)	35.14mg

## 20 外層

	ニルバジピン	8mg
	H P M C 2910	40mg
	L - H P C	25mg
	乳糖	20mg
25	大豆硬化油	57.9mg

1	エチルセルロース	60.8mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.41mg
	(小計)	212.11mg
	(合計)	247.25mg

5 製造例 1 (処方 A, B の内層錠の製造)

60℃の温浴中でエタノール(660ml)にニルバジピン(24g)を溶解させ、40℃まで冷却しておく。一方 HPMC 2910(72g)とL-HPC(202.8g)を十分混合し、この混合物中に、先に得た40℃のニルバジピン溶液を加え、10分間練合した後、真空乾燥した。得られた乾燥物を粉碎・整粒し、ステアリン酸マグネシウム(1.2g)を添加して混合した後、混合物を打錠機で打錠し、内層錠を製造した。

10 製造例 2 (処方 A, B の外層用固体分散体粒の製造)

60℃の温浴中でエタノール(1320ml)にニルバジピン(48g)を溶解させ、40℃まで冷却しておく。一方 HPMC 2910(240g), L-HPC(270g)および乳糖(342g)の混合物を準備しておき、これに先に得た40℃のニルバジピン溶液を加え、10分間練合した後真空乾燥した。得られた乾燥物を粉碎・整粒し、外層用の固形分散体を製造した。

15 製造例 3 (処方 C の内層錠の製造)

60℃の温浴中でエタノール(660ml)にニルバジピン(24g)を溶解させ、40℃まで冷却しておく。一方 HPMC 2910(72g)とL-HPC(114g)を十分混合し、この混合物中に、先に得た40℃のニルバジピン溶液を加え、10分間練合した後、真空乾燥した。得られた乾燥物を粉碎・整粒し、ステアリン酸マ

1 グネシウム (0.84 g) を添加して混合した後、混合物を打錠機で打錠し、内層錠を製造した。

5 製造例 4 (処方 C の外層用固体分散体粒の製造)

60°C の温浴中でエタノール (1320ml) にニルバジピン (48 g) を溶解させ、40°Cまで冷却しておく。一方 HPMC 2910 (240 g), L-HPC (150 g) および乳糖 (120 g) の混合物を準備しておき、これに先に得た40°Cのニルバジピン溶液を加え、10分間練合した後真空乾燥した。得られた乾燥物を粉碎・整粒し、外層用の固形分散体を製造した。

10 製造例 5 (処方 A の外層固体分散体を用いた外層部用顆粒の製造)

大豆硬化油 (900g) を80°Cで融解し、これに処方 A の外層固体分散体 (900g) を加え、80°Cで融解させながら造粒する。これを室温まで放冷した後、整粒した。

15 製造例 6 (処方 B の外層固体分散体を用いた外層部用顆粒の製造)

大豆硬化油 (468g) を80°Cで融解し、これにエチルセルロース (粘度45cps, 492g) 及び処方 B の外層固体分散体 (900g) の混合物を加え、80°Cで融解させながら造粒する。これを室温まで放冷した後整粒した。

20 製造例 7 (処方 C の外層固体分散体を用いた外層部用顆粒の製造)

大豆硬化油 (900 g) を80°Cで融解し、これに処方 C の外層固体分散体 (1446 g) を加え、80°Cで融解させながら造粒する。これを室温まで放冷した後、整粒した。

1 製造例 8 (2層錠の製造)

12 製造例 1～3 で製造した内層錠の外周に、製造例 5～7 で  
得た外層部用顆粒をプレスコートし、本発明の持続性製剤で  
ある二層錠 A, B, C (処方は前掲の通り) を得た。

5 比較製造例 1 (ニルバジピン含有普通錠の製造)

10 下記処方に従ってニルバジピン含有普通錠を製造した。

	ニルバジピン	2mg
	H P M C	10mg
	L - H P C	30mg
10	乳糖	137.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
	(合計)	180mg

実験例 1

12 本発明の処方 A からなる二層錠 A と比較普通錠に対し、第  
15 改正日本薬局方の第II法 (パドル法) に従って 200rpm, 900ml  
(第 1 液: pH1.2) を用いて *in vitro* の溶出試験を行った。結果は第 1 図に示す通りであって、比較普通錠 (●印) は各時間の測定値 (各プロット) が全て 100 % を超えており、短時間のうちに速放されてしまっているが、本発明の二層錠 A (○印) では 7 時間目までほぼ時間経過に比例した溶出率を示しており、優れた徐放性を示していることが分かる。

実験例 2

20 実験例 1 において用いた回転数条件および溶出液条件のい  
ずれか一方を変更して本発明の二層錠 A, B について *in vitro*  
25 の溶出試験を行った。第 2 図の (A-1), (A-2) は二

1 層錠Aの結果、図2の(B-1), (B-2)は二層錠Bの結果を夫々記す。尚(A-1), (B-1)では第1液を用いて回転数を変え、(A-2), (B-2)では回転数を200rpmに固定して溶出液を変えた。図に見られる通り、本発明の二層錠A, Bはいずれも優れた徐放性を示したが、外層部にエチルセルロースを併用した二層錠Bの徐放性は極めて安定したものと言うことができる。

5

### 実験例3

二層錠Cについて実験例2と同様の溶出試験を行った。結果は第3図に示す通りであり、第一液(●印)、pH6.5緩衝液(○印)、蒸留水(△印)のいずれの場合も安定した徐放性を示すことが分かる。

10

### 実験例4 (犬を用いたin vivoの経口吸収性評価)

体重約10kgの雄性ビーグル犬6頭を用い普通錠については実験日前日より絶食させ、2mg×3錠を経口投与し、直後に経口用ゾンデで30mlの水を強制投与した。二層錠Aについては実験日前日より絶食させ、二層錠A投与30分前に犬用固体飼料100gを与え、1錠経口投与し、以下同様に処置した。各投与後、各時間経過毎に前腕静脈より約3mlの血液を採取し局方ヘパリン10μl(5000単位)を添加した。ガスクロマトグラフでニルバジピンの血漿中濃度を測定したところ第4図の様な結果が得られた。本発明の二層錠Aは優れた徐放性を示し、しかも相当長時間に亘って高い血中濃度を維持していることが分かる。

15

20

25

### 産業上の利用可能性

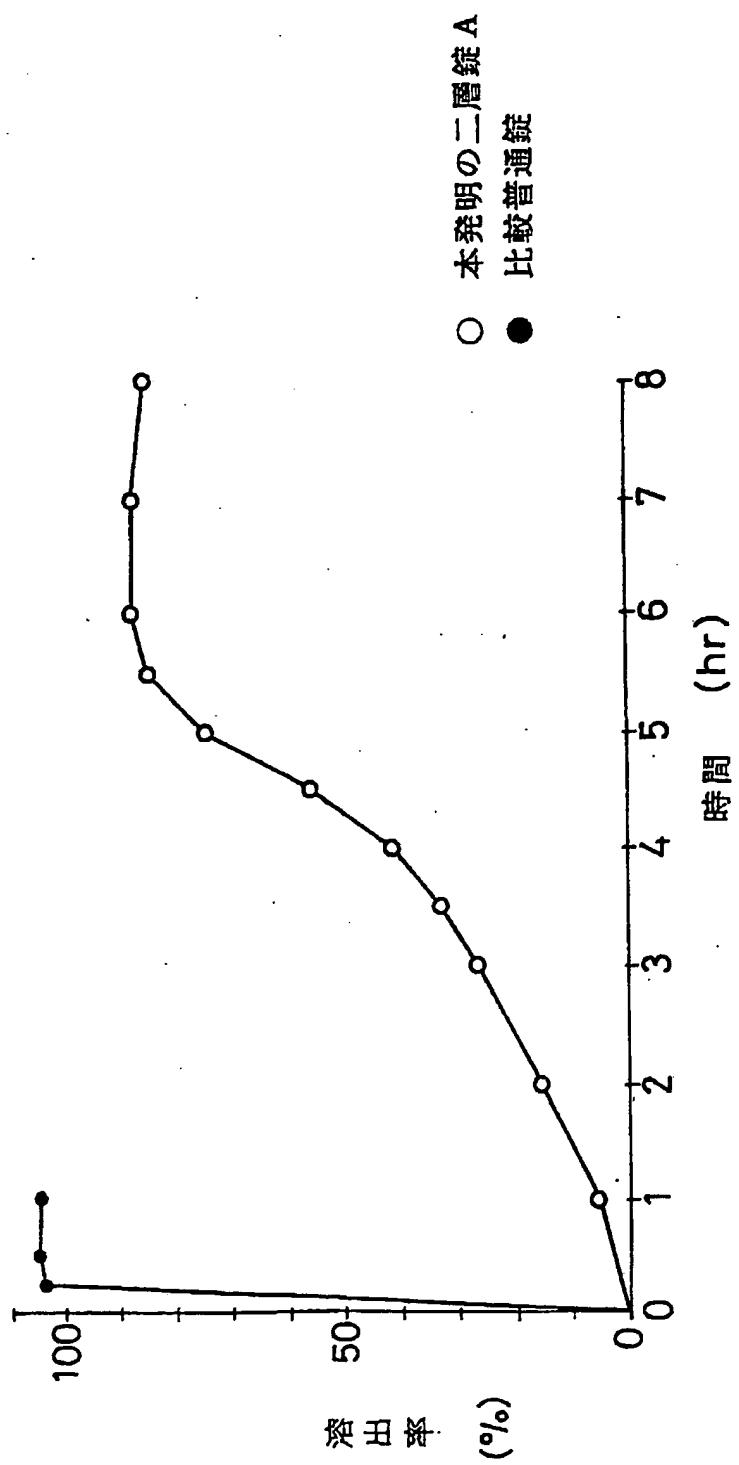
1 本発明の持続性製剤は上記の様に構成されており、外層中の  
2 主薬は徐々に放出されて優れた長時間持続性を示し、しか  
3 も内層中の主薬が放出される時点では該内層中の主薬が速や  
4 かに放出されるので、引き続き高いレベルの血中濃度が維持さ  
5 れ、治療上及び予防上の有効血中濃度持続時間が極めて遷延  
されこととなった。

1

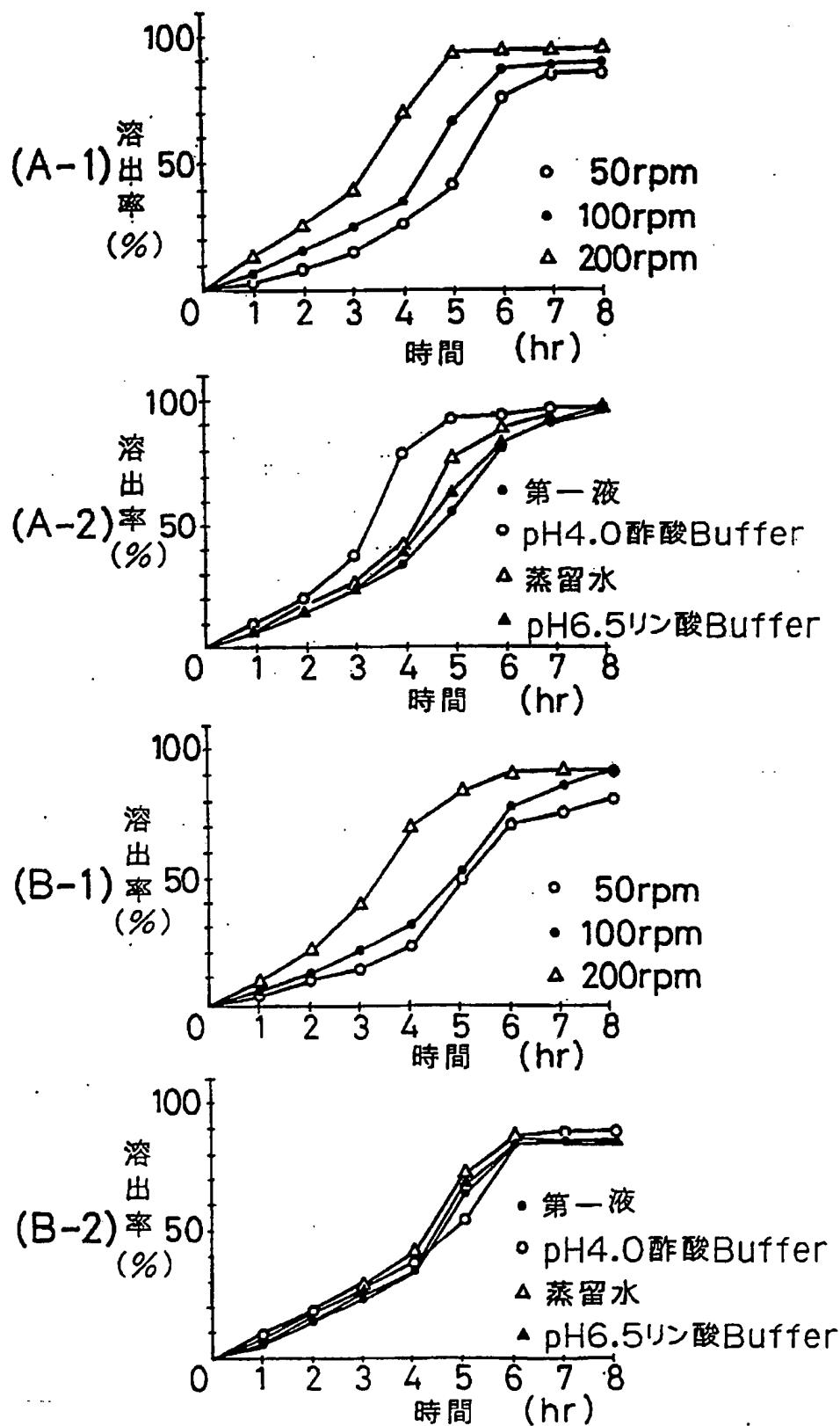
## 請求の範囲

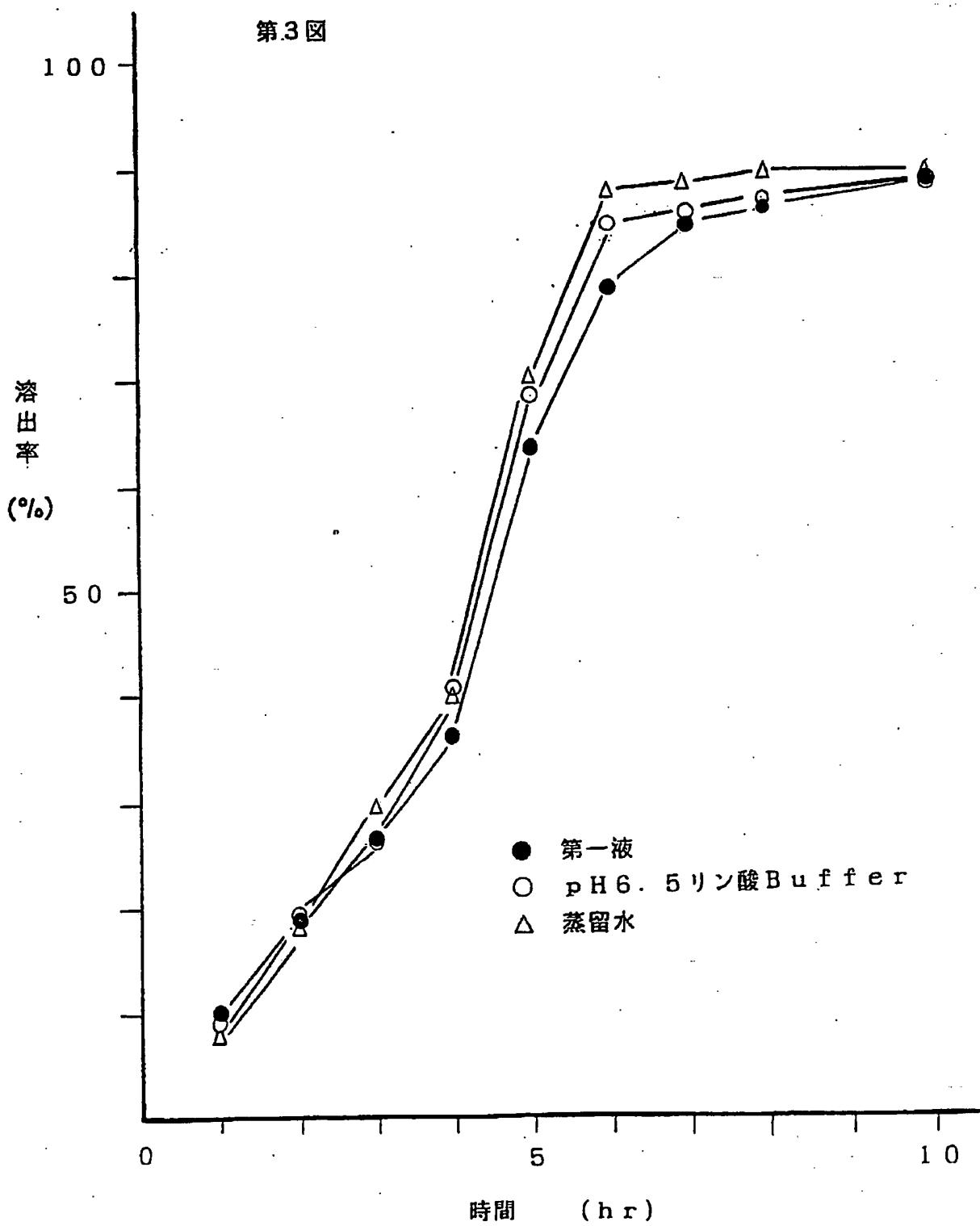
1. 主薬を含有する速溶部によって内層を構成すると共に、該主薬と同一又は類似薬効の主薬を含有する徐放部によって外層を構成したものであることを特徴とする持続性製剤。
5. 内層の速溶部および外層の徐放部に含有される主薬がいずれも冠血管および／または末梢血管の拡張作用物質である請求項1記載の持続性製剤。
10. 主薬がジヒドロピリジン化合物である請求項2記載の持続性製剤。
15. 主薬がニルバジピンである請求項3記載の持続性製剤。
- 主薬およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する易溶性固体で構成され、徐放部が、主薬を含有する崩壊性の顆粒及びワックス類から構成された徐放性固体で構成されたものである請求項1～4のいずれかに記載の持続性製剤。
20. 速溶部におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有量が速溶部中の主薬に対して3～7倍（重量比）であり、徐放部における崩壊剤の含有量が顆粒全成分中10～60重量%であり、且つ徐放部におけるワックスの含有量が徐放部全成分中20～65重量%である請求項5記載の持続性製剤。

第1図

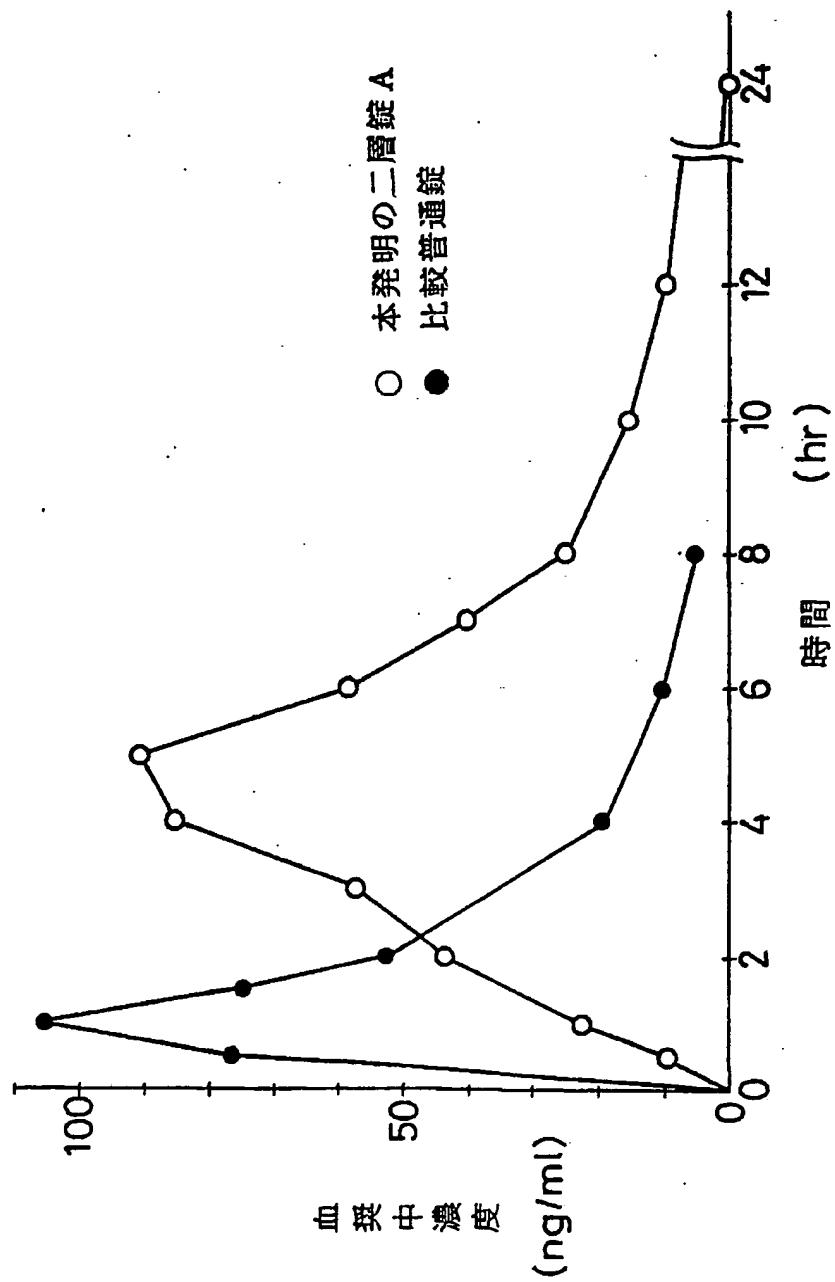


第2図





第4図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01183

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/28

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>

Classification System	Classification Symbols
IPC	A61K9/20-9/42, 31/44

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup>

Category <sup>10</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	JP, A, 61-172813 (Japan Atomic Energy Research Institute), August 4, 1986 (04. 08. 86), Line 8, upper left column to column 7, upper right column, page 2, lines 3 to 16, upper right column, page 4, line 17, lower left column to line 10, lower right column, page 5 (Family: none)	1, 2
Y	JP, A, 62-246512 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), October 27, 1987 (27. 10. 87), Lines 5 to 8, lower left column, page 1, lines 5 to 15, lower left column, lines 9 to 12, lower right column, page 2, lines 4 to 7, lower left column, line 7 to last line, lower right column, page 3 (Family: none)	1-6

\* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

November 17, 1992 (17. 11. 92)

Date of Mailing of this International Search Report

December 8, 1992 (08. 12. 92)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

## 国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 92/01183

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/28</b>		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	A61K9/20-9/42, 31/44	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カタゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 61-172813 (日本原子力研究所), 4. 8月. 1986 (04. 08. 86), 第2頁左上欄第8行-右上欄第7欄, 第4頁右上欄第3 -16行, 第5頁左下欄第17行-右下欄第10行, (ファミリーなし)	1, 2
Y	JP, A, 62-246512 (藤沢薬品工業株式会社), 27. 10月. 1987 (27. 10. 87), 第1頁左下欄第5-8行, 第2頁左下欄第5-15行, 右下欄第9-12行, 第3頁左下欄第4-7行, 右下欄 第7-末行, (ファミリーなし)	1-6
※引用文献のカタゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献		
IV. 認証		
国際調査を完了した日 <b>17. 11. 92</b>	国際調査報告の発送日 <b>08.12.92</b>	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 後藤圭次	4 C 7 3 2 9